

Identification des voies de signalisation impliquées dans le myélome multiple par programmation par contrainte

Bertrand Miannay^{1,2}, Olivier Roux¹, Stephane Minvielle², Florence Magrangeas² and Carito Guziolowski¹

¹ École Centrale de Nantes, IRCCyN UMR CNRS 6597, 1 rue de la Noë – 44321 Nantes, France.

² Centre de recherche en cancérologie Nantes-Angers, CRCNA, UMR 892 INSERM- 6299 CNRS, 8 quai Moncousu - BP 70721 44007 Nantes cedex 1
`bertrand.miannay@ec-nantes.fr`

Mots clés: biologie des systèmes, graphe de régulation, coloration de graphe, approche par contrainte, cancer, myélome multiple.

Cette étude est proposée dans le cadre de la médecine systémique et a pour but de mieux comprendre des profils d'expression issus d'individus atteints du myélome multiple. Nous cherchons à comprendre les spécificités de cette pathologie en se focalisant sur les mécanismes de régulation des voies de signalisation chez ces individus. Pour ce faire, nous utilisons un raisonnement automatique à l'aide de la programmation logique sur des graphes orientés et signés, issus d'une base de connaissance de voies de signalisation.

L'identification des voies de signalisation impliquées dans les pathologies (*Pathway Analyses*), où des profils d'expression de gènes sont mises à disposition, sont de plus en plus utilisées afin d'identifier des sous-type de patients, ainsi que des cibles thérapeutiques. La plupart de ces méthodes se basent sur l'expression différentielle des gènes en les confrontant à une base de données sur l'implication de ces gènes dans les voies de signalisation. Néanmoins, peu d'entre elles prennent en compte les interactions entre ces gènes, ainsi que les protéines (récepteurs, facteurs de transcription, etc.). De même, à notre connaissance, aucune n'utilise l'information apportée par les gènes dont l'expression varie peu.

Dans cette étude nous proposons un modèle, qui intègre des données d'expression de gènes d'individus atteints du myélome multiple et d'individus sains ainsi que les régulateurs de ces gènes via une base de données de régulation (NCI-PID). Dans ce modèle, nous effectuons un raisonnement automatique en utilisant un approche de programmation par contrainte de coloration de graphes, permettant de prendre en compte les notions de causalité dans la régulation des gènes. De plus, ce modèle intègre non seulement les gènes dont l'expression varie fortement entre les 2 groupes de patients, mais aussi ceux dont l'expression ne varie pas. Ce travail, toujours en cours et qui sera présenté par un doctorant, nous a permis d'identifier des voies de signalisation impliquées dans le myélome multiple, pouvant être utilisés comme facteurs pronostics. Ces résultats sont corroborés statistiquement mais aussi via à la littérature.

En conclusion cette étude montre une application concrète dans le cadre de la médecine systémique d'une méthode qui vise à intégrer des profils d'expressions sur des centaines d'individus avec du raisonnement logique sur des graphes. Nos résultats montrent l'intérêt d'utiliser cette approche par rapport aux approches classiques qui sont purement statistiques faites seulement sur les données d'expression et par rapport à des approches classiques de *Pathway Analysis*.